FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 114

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Satanand MUNGUR

Né le 5 Mars 1929, à L'ILE MAURICE

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION PAR LE CADMIUM

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS-VI^e^

1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1965 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Satanand MUNGUR

Né le 5 mars 1929 à L'ILE MAURICE

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION PAR LE CADMIUM

-:-

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
- LEIDEN -

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET(L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GAILLIARD (H), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER(G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), MOUQUIN (M), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),VERNE (J).

DOYEN ..... M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR ..... M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR ..... M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°-CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér.et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)

MM.

Pathologie exotique	N...
Pathologie exp. et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Path. et Thér. générale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	PARROT (J) BARGETON (D)
Phys. et Path. obstétricale	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Tech. chir. et Chir. exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale		REDON (H)
Clinique cardiologique		SOULIE (P)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de Chir.inf. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumatol.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch.)
Clin. de Chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique		DECOURT (J)
Clinique de Génétique Médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)

		MM.
Clin. des mal. cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des mal. des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clin. des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Broussais	LENEGRE (J)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Sainte-Anne	BOUDIN (G)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin. d'hydrologie et climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. inf. de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON (L)
Clin. méd.-Soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	Hôtel-Dieu	RENARD (G)
	Cochin	OFFRET (G)
Clin. oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clin. de péd. et de puériculture		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile		MICHAUX (L)
Clin. de rhumat. méd. et soc.		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M)
Clinique urologique		ABOULKER (P)
Clinique traumatologique		PADOVANI (F)
Séméiologie médicale		DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orth.		JUDET (R)
Clinique urologique		COUVELAIRE (R)
Hygiène et clin. de la 1ère enfance		N...

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)

	MM.
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) LAMBLING (A) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGÉS ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) HUREAU (J)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch. ABELANET (R) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) DAGUET (G) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU (Et) m. conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) pr. s. ch. CORNILLOT (P) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P) JEROME (H) KRUH (J) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J)

		MM.
Clin. des mal. cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des mal. des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clin. des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Broussais	LENEGRE (J)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Sainte-Anne	BOUDIN (G)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin. d'hydrologie et climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. inf. de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON (L)
Clin. méd.-Soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	Hôtel-Dieu	RENARD (G)
	Cochin	OFFRET (G)
Clin. oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clin. de péd. et de puériculture		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile		MICHAUX (L)
Clin. de rhumat. méd. et soc.		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M)
Clinique urologique		ABOULKER (P)
Clinique traumatologique		PADOVANI (F)
Séméiologie médicale		DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orth.		JUDET (R)
Clinique urologique		COUVELAIRE (R)
Hygiène et clin. de la 1ère enfance		N...

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)

	MM.
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) LAMBLING (A) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGÉS ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) HUREAU (J)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch. ABELANET (R) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) DAGUET (G) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU (Et) m. conf BOURILLON (R) CARTIER (P) pr. s. ch. CORNILLOT (P) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P) JEROME (H) KRUH (J) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	GAUDART-D'ALLAINES
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LOYGUE (J)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M)
	NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	PREMONT (M)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
	VAYSSE (J)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P)
	COTTENOT (Fr)
	LOEPER (J)
	Pr. s. ch.
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
	PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J)
	AUQUIER (L)
	AUSSANNAIRE (M)
	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CANIVET (J)
	CARLOTTI (J)
	CATINAT (J)

	MM.
Pathologie médicale	CHRETIEN (J) CLOAREC (M) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) DEBRAY (J) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J) FRITEL (D) FUNCK-BRENTANO(J-L) GRIVAUX (M) HAZARD (J) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAGRUE (G) LESOBRE (R) LEVEQUE (B) MACREZ (C) MOREAU (L) NENNA (A) NICK (J) POULET (J) ROYER (P) TCHERDAKOFF (Ph) THIBAULT (Ph) TOURNEUR (R) VILLIAUMEY (J) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D) ALISON (J) CANLORBE (P) GORIN (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) LESTRADET (H) MALLET (R) MINKOWSKY (A) MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) REY (J) RIBIERRE (M) ROSSIER (A) VIALATTE (J) MANDE (R)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)

	MM.
Physiologie	BARRES (G) DURAND (J) GIRARD (Fr) HUGELIN (A) LAURENT (D) SCHERRER (J)
Physique médicale	Pr. s. ch. VASSEUR (B) CHANTEUR (J) COURSAGET (J) GREMY (F) M.conf. MILHAUD (G) PAGES (J.-Cl.) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.C) Pr. s. ch. TUBIANA (M) M.conf.
Pneumo-phtisiologie	DECROIX (G) ISRAEL (L) MEYER (A) RENAULT (P) SORS (Ch)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H)
Radiologie médicale	DUBOST (J) LEFEBVRE (J) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P)
Stomatologie	CAUHEPE (J) CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) M. c. agr. CREPY (Cl) FLEURY (R) GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) FOUET (P) LABET (R) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) MORIN (P)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E), LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlle LAURENT (H), Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

En faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour son inlassable dévouement

A ma Mère

In memoriam

Est-il besoin de dire toute l'affection et tout l'amour que je lui porte

A mes Frères

A mes Soeurs

A tous les Miens

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Professeur de Clinique Toxicologique à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance

A mes Maîtres de l'Hôpital de Sens

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris

En hommage respectueux

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION PAR LE CADMIUM

-:-:-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

Dans la littérature médicale française, l'intoxication par le cadmium semble un sujet relativement peu traité. On peut s'en demander la raison :

rareté de tels accidents du travail, ce qui serait tout à l'honneur des mesures de protection et de surveillance exercées auprès des ouvriers exposés ;

rareté relative, par rapport aux autres pays, de l'utilisation industrielle du cadmium ;

enfin, hasard qui fait que tel sujet attire particulièrement l'attention, alors que d'autes sujets restent plus ou moins longtemps dans l'ombre.

Toujours est-il que nos recherches bibliographiques, une fois décidé le sujet de notre thèse, nous ont donné une relative prédominance de travaux de langue anglaise, et montré que ces tout dernières années seulement, le problème de l'intoxication cadmique a commencé à être sérieusement posé et étudié. Il s'agit pourtant d'une question intéressante tant sur le plan dogmatique que sur le plan pratique. En effet, dans la pathogénie de la symptomatologie si polymorphe de cette intoxication, sous sa forme chronique tout au moins, des obscurités demeurent,

nous le verrons. Par ailleurs, la prévention et le traitement de l'intoxication chronique restent assez limités dans leurs moyens.

Quant aux intoxications aiguës, considérées comme rares, elles n'en constituent pas moins un chapitre non négligeable des accidents du travail.

Enfin, une décision donne à l'intoxication par le cadmium une nouvelle importance : car cette forme d'intoxication chronique a été récemment inscrite au tableau des maladies professionnelles susceptibles de réparation. D'où un intérêt accru pour son diagnostic exact.

o

En remontant à une douzaine d'années en arrière, nous avons pu réunir un dossier documentaire sinon très important par son volume, du moins essentiel dans sa valeur qualitative.

En 1951, L.H. et B.H. COTTER consacraient à l'intoxication par le cadmium une étude parue dans les Archives d'Hygiène industrielle, éditées aux Etats-Unis. BAADER l'année suivante décrivait la forme chronique de l'intoxication cadmique. SCUDIER, en 1955, insistait sur la valeur en tant qu'antidote du chélateur EDTA dans l'intoxication expérimentale au cadmium.

En Grande-Bretagne également, toujours en 1955, on s'intéresse à cet aspect de la pathologie du travail. E. KING étudie la toxicité de l'air des ateliers où le cadmium est employé, tandis que J.A. BONNELL décrit, dans ce secteur de l'industrie, des troubles précis

d'emphysème et de protéinurie chez les travailleurs exposés. En Belgique également, en 1955 encore : L. MARICQ et ses collaborateurs ont rapporté un cas mortel de pneumonie chimique survenue chez un fondeur de métaux, le cadmium étant rendu responsable de l'aggression pulmonaire.

En France, HADENGUE, ALBAHARY et Le BRETON, en 1956, discutent de la valeur diagnostique des hématies ponctuées dans le diagnostic du saturnisme, mais insistent également sur le rôle de l'exposition au cuivre, et au cadmium. BAUER et Le SCAO rapportent, la même année, un cas mortel d'intoxication aiguë par le cadmium, tandis que les auteurs anglais s'inquiétent du retentissement sur la fonction respiratoire de l'exposition au cadmium. SAINT BUXTON précise les variations du volume pulmonaire total et fractionné, KAZANTZIS, de la fonction de ventilation chez les travailleurs en contact avec des vapeurs de cadmium. FRIBERG, lui, consacre une étude au mode d'action des chélateurs dans l'intoxication au cadmium.S. TARA, en France, montre en 1957 comment les vapeurs de cadmium peuvent provoquer des troubles et des lésions au niveau du poumon. L.H. COTTER, en 1958, montre ce que l'on peut attendre de l'Edathamil disodique de calcium dans le traitement de l'intoxication qui nous occupe.

REME et PERES, de Toulouse, rapportent en 1959 une intoxication collective provoquée par un sel de cadmium.

L'année 1961 nous a apporté une intéressante étude de H.M. PERRY jr et collaborateurs sur la teneur normale, physiologique, du rein humain en cadmium, teneur qui varie largement avec l'âge, et aussi avec l'origine géographi-

que du sujet. On aborde ici la notion de la présence normale du métal dans l'organisme, essentielle pour définir le début du pathologique et donc de la responsabilité médico-légale de l'intoxication. COTZIAS et collaborateurs montrent sur la Souris et à l'aide du cadmium radio-actif que dans le métabolisme du métal en cause, le "turn-over" est pratiquement absent. Ce qui ici encore doit avoir des conséquences théoriques et pratiques importantes dans l'étude de l'intoxication au cadmium.

P. LAMY, F. HEULLY et leurs collaborateurs rapportent en 1962 des observations de pneumopathies aiguës provoquées par les vapeurs de cadmium ; de faibles doses de métal ont, dans les expériences de SCHROEDER et VINTON provoqué chez le Rat une élévation de la pression artérielle.

L'année 1963 nous apporte de précieux éléments d'information sur la question qui nous occupe. En effet, J. GERVAIS et P. DELPECH, de Toulouse, consacrent une étude importante sur l'intoxication par le Cadmium, et font une communication insistant sur les lésions osseuses de cet état. CAUJOLLE et PHAM HUU CHANH, de Toulouse également, ont entrepris des recherches expérimentales sur les intoxications aiguës par le cadmium ; se préoccupant en particulier des pneumopathies toxiques ainsi provoquées, ils ont utilisé les aérosols de cadmium et recherché les moyens de protéger le poumon (ici isolé, et de Cobaye) contre cette agression.

Enfin,en 1964 nous trouvons une mise au point de L. ROUQUES, basée surtout sur les travaux de GERVAIS et DELPECH et une note de H.A. SCHROEDER sur la présence de cadmium dans

le rein et l'incidence secondaire de l'hypertension essentielle.

o

Nous avons indiqué plus haut que l'on reconnaissait à l'intoxication par le Cadmium la qualité de maladie professionnelle. L'intoxication cadmique a été en effet inscrite sur la liste des maladies professionnelles établie conformément au Traité de Rome de la Communauté économique européenne. Cependant en France elle ne figure pas encore au tableau des maladies professionnelles sujettes à réparation : "Il y a là une injustice qui ne doit pas empêcher les médecins de s'intéresser à cette intoxication qui, dans ses formes chroniques, ne s'impose pas, et doit être systématiquement recherchée" (L. ROUQUES).

On sait que le cadmium est un métal bivalent, de la famille du zinc qu'il accompagne dans la plupart de ses gisements, et dont il est un sous-produit de la métallurgie.

L'utilisation industrielle du cadmium est cependant étendue et variée. Le cadmium est, en effet, utilisé pour le revêtement électrolytique des métaux, en particulier du fer et de l'acier, qui se trouvent ainsi mieux protégés contre la corrosion que même le nickel. On emploie également le cadmium dans la fabrication des plaques de certains accumulateurs, dans celle de nombreux appareillages électriques : cellules photo-électriques, résistances, lampes.

Nous trouvons encore le cadmium dans la composition de certains alliages ; on l'utilise encore, comme désoxydant dans la coulée de certains métaux, et en tant que modérateur de neutrons. Nous pouvons donc déjà prévoir

que la porte d'entrée essentielle sera aérienne, respiratoire, par inhalation soit de vapeurs de ce métal très volatile, soit de particules chargeant certaines poussières industrielles. Nous pouvons également prévoir que l'inhalation brutale d'une forte concentration de vapeurs cadmiques aura pour conséquence une intoxication aiguë, à expression surtout pulmonaire ; mais qu'à un degré d'imprégnation faible mais répété, ce qui est le plus souvent le cas dans les accidents cadmiques, on se trouvera devant une intoxication chronique, à expression polymorphe et surtout osseuse.

Nous aurons donc à envisager successivement:

- les circonstances étiologiques dans lesquelles l'intoxication cadmique peut se produire, types d'industrie, mode de pénétration dans l'organisme ;

- les manifestations anatomocliniques de l'intoxication cadmique : formes aiguës, par inhalation et traduction pulmonaire, formes chroniques, débutant par la "dent jaune", les signes généraux suivants, puis les manifestations pulmonaires, digestives, rénales, osseuses finalement ;

- le traitement enfin, fondé sur l'utilisation des chélateurs.

-:-

- II -
ETIOLOGIE ET MODE DE PENETRATION

-:-

Le cadmium connaît, nous l'avons indiqué plus haut, maintes applications industrielles comportant des manipulations au cours desquelles se forment facilement des vapeurs chargées de toxique, ou des poussières nocives. Nous avons dit que le cadmium était utilisé pour le revêtement électrolytique des métaux et en particulier du fer et de l'acier; dans la fabrication de plaques de certains accumulateurs, dans des appareillages électriques, dans la coulée de certains métaux. Le métal se volatilise facilement, et lors de la coulée du cadmium pur ou de ses alliages, il se dégage des vapeurs en particulier au cours des soudures, du découpage au chalumeau de pièces métalliques cadmiées, ou lorsqu'on procède à des soudures avec des alliages du cadmium. Par ailleurs, les poussières de cadmium, les poussières de zinc contenant des impuretés de cadmium, peuvent avoir des effets nocifs.

L.H. COTTER, dans une récente étude sur le traitement de l'intoxication cadmique par un chélateur, montrait que le métal était largement utilisé dans l'industrie pour le revêtement électrolytique de l'aluminium, la fabrication des électrodes, son emploi augmentant considérablement ces dernières années. L'observation rapportée par BAUER et Le SCAO concerne un contremaître d'usine d'horlogerie,

où la protection anti-rouille de certaines pièces est réalisée par cadmiage. Ce procédé consiste à recouvrir les pièces d'une mince couche de cadmium par voie électrolytique. Pour ce faire, les pièces sont fixées sur un support faisant fonction de cathode et plongées dans un bain contenant l'oxyde de cadmium, du cyanure de sodium et du carbonate de sodium. Cette opération ne présente pas de danger. Mais après une semaine d'utilisation environ, la cathode se recouvre d'une couche de cadmium métallique qu'il faut enlever, le cadmiage ne se faisant plus de façon satisfaisante. Habituellement, la cathode était débarrassée de son cadmium par martelage et grattage.

Dans l'observation de BAUER, le contremaître, trouvant ce procédé long et imparfait, tenta de faire fondre le cadmium à l'aide d'un chalumeau, dans un atelier où se trouvaient d'autres ouvriers. Devant le dégagement de fumées désagréables, ceux-ci lui demandèrent d'arrêter. Le contremaître se rendit alors seul à la forge, et plaça la cathode sur le brasier ; le local était assez exigu, la hotte de captation en mauvais état, et il soufflait dehors un vent violent qui s'oppose à une évacuation correcte des fumées dégagées. Les premiers signes d'intoxication furent quasi immédiats. E. KING a étudié les taux de concentration des vapeurs d'oxyde de cadmium dégagées dans les atmosphères de deux usines et constaté que l'exposition nocive variait en fonction des différents postes de travail.

Le cas mortel par pneumonie chimique survenu chez le malade de MARICQ concernait un ouvrier employé en fonderie de métaux depuis 41 ans.

o

Mode de pénétration

C'est surtout par la voie aérienne, respiratoire, que les sels de cadmium risquent de pénétrer dans l'organisme et d'y provoquer des troubles. Il s'agit de vapeurs toxiques et donc, avant tout, de manifestations pulmonaires.

Dans les intoxications professionnelles, les formes aiguës sont toujours consécutives à l'inhalation de vapeurs cadmiques.

Il est également possible, bien que plus rarement, de constater que le toxique s'est introduit dans l'organisme par voie digestive ; c'est une éventualité possible si l'on se souvient que le cadmium est attaqué par le suc gastrique et par les acides organiques des produits alimentaires. Aussi le cadmium ne doit-il pas être utilisé dans le matériel destiné à la préparation et à la conservation des aliments. Nous n'avons pas trouvé beaucoup d'exemples d'intoxications cadmiques relevant de la voie digestive.

Nous citerons cependant la très récente observation de B. REME et J. PERES, de Toulouse, publiée en 1959 et concernant une intoxication collective par un sel de cadmium. Il s'agissait d'un empoisonnement accidentel dû à une intoxication orale collective par de l'acétate de cadmium. La haute toxicité de ce métal, dont les propriétés éméto-cathartiques sont intenses, a eu une heureuse influence sur l'évolution.

La voie percutanée enfin doit être citée, encore que son importance pratique soit bien moindre que la voie digestive et surtout la voie respiratoire. Le cadmium peut au cours

de manipulations industrielles, être déposé sur les téguments et à la faveur d'excoriations, pénétrer dans l'organisme.

De la voie d'introduction, du caractère massif ou discret de l'imprégnation toxique, de sa répétition à doses faibles, ou au contraire du contact important et unique, dépendront évidemment les tableaux anatomocliniques ainsi provoqués , et que nous grouperons en formes aiguës et en formes toxiques.

-:-

- III -

MANIFESTATIONS ANATOMOCLINIQUES

-:-

A - Intoxications aiguës

Voyons tout d'abord ce qu'il faut penser des intoxications aiguës au cadmium. J. GERVAIS et P. DELPECH leur accordent moins d'attention qu'aux formes chroniques, parce que, écrivent ces auteurs, elles ont moins d'intérêt pour le praticien. En réalité, ces formes aiguës ne sont nullement exceptionnelles, et elles sont importantes par leur habituelle gravité. Evidemment, elles ne posent pas, comme les formes chroniques, des problèmes de diagnostic positif et différentiel.

Nous devons à F. CAUJOLLE et PHAM HUU CHANH des résultats expérimentaux intéressants:

ces auteurs ont en effet réalisé une perfusion intra-veineuse lente de sulfate de cadmium en solution aqueuse chez le Chien. Ce qui a donné les indications suivantes :

une intoxication mortelle est survenue chez le Chien chloralosé en 60 minutes (60 ± 10 minutes), à la dose moyenne de 0,035 mM/kg, ce qui représente la dose de 0,004 grammes de cadmium métal par kilogramme de poids du corps.

Ces mêmes auteurs CAUJOLLE et PHAM HUU CHANH constatent que dès le début de la perfusion de sulfate de cadmium, il survient des

vomissements abondants, non accompagnés de convulsions. L'atteinte cardiovasculaire se traduit par une chute précoce et régulièrement croissante de la tension artérielle. Les mouvements respiratoires se ralentissent et leur amplitude diminue, sans toutefois que l'apnée soit observée.

Les intoxications cadmiques aiguës sont, soit consécutives à la pénétration digestive du métal, soit secondaires à l'inhalation de vapeurs nocives.

Pénétration digestive du métal : il s'agit d'intoxications aiguës dues surtout à l'ingestion d'aliments placés dans des récipients "étamés" au cadmium. Elles donnent lieu à une symptomatologie bruyante, mais les propriétés émétisantes du toxique en réduisent heureusement les conséquences, et l'organisme se trouve rapidement débarrassé des doses toxiques.

Dans les intoxications professionnelles aiguës au cadmium, c'est essentiellement à la suite d'inhalation de vapeurs nocives que les troubles apparaissent. Ces formes peuvent être très graves, donnant lieu alors à :

des phénomènes de la série nerveuse, sous la forme de céphalées , de frissons, d'asthénie profonde ;

des phénomènes de la série digestive : sous la forme de douleurs abdominales, de vomissements, de diarrhée ;

des phénomènes de la série respiratoire : il s'agit de toux, d'hémoptysies, de la constitution, aussi, de foyers broncho-pneumoniques ;

un syndrome d'hépatonéphrite enfin, dominé par une dégénérescence graisseuse du foie et des reins.

En ce qui concerne l'atteinte pulmonaire par vapeur de cadmium, citons le cas d'intoxication sévère rapporté par S. TARA et provoquée par l'inhalation de vapeurs de cadmium. Elle s'est accompagnée de fièvre, et de l'apparition d'opacités radiologiques bilatérales. L'évolution cependant se fit sur un mode favorable. TARA fait remarquer qu'il faut une quantité importante de vapeurs de cadmium pour provoquer une réaction sérieuse, alors que dans les intoxications par ingestion, une dose même faible est déjà capable d'entraîner des accidents graves, voire mortels.

Le cas récemment rapporté par P. LAMY, P. HEULLY, D. ANTHOINE et G. THOMAS, de Nancy, illustre les pneumopathies aiguës par vapeurs de cadmium, "l'un des métaux les plus toxiques qui entraînent des accidents respiratoires par inhalation de vapeurs, et dont le tableau est très sévère".

Il s'agissait cette fois d'une observation caractéristique concernant un homme de 57 ans occupé au découpage au chalumeau du couvercle d'un four électrique contenant accidentellement, du cadmium. Après un temps de latence de trente six heures, survint chez cet homme une pneumopathie grave à type d'oedème aigu, accompagnée d'une hépatonéphrite ; tous ces symptômes devaient d'ailleurs s'améliorer rapidement.

En 1955, BAUER et Le SCAO, de Saverne, publiaient un cas mortel d'intoxication aiguë par le cadmium, après avoir fait remarquer qu'il n'existait pas à cette date, à leur connaissance tout au moins, d'exemples d'intoxication aiguë mortelle par les vapeurs de cadmium dans la littérature médicale française.

Un contremaître s'est trouvé exposé à des vapeurs de cadmium alors qu'il procédait à des opérations inutiles et dangereuses pour réaliser le nettoyage de certaines pièces de l'appareil à cadmiage. Immédiatement après , le travailleur a présenté une intense pâleur, une sensation de constriction thoracique, de la dyspnée et un malaise. Après une amélioration passagère permettant la poursuite du travail jusqu'au soir, le lendemain après midi la situation s'aggrava d'oppression, sensation d'étouffement, céphalées, toux, pâleur, vertiges, nausées sans vomissements ni frissons. La situation empira, forçant le malade à garder le lit. Un médecin diagnostiqua une grippe banale. Cependant la fièvre oscilla entre 38° et 38°5, avec tachycardie marquée, vomissements fréquents pénibles, cyanose transitoire de la face. L'auscultation révèle alors au niveau du poumon droit, l'existence de zones de matité avec râles bulleux, évoquant des foyers bronchopneumoniques. La cyanose, la fièvre assez modérée, incitent alors le médecin à penser à une intoxication professionnelle.

Au troisième jour de l'évolution, la température persiste, mais il survient du délire ; les signes auscultatoires apparaissent le lendemain au niveau du poumon gauche. 24 heures plus tard, ce sont des crises d'étouffement avec cyanose intense qui surviennent, tandis que s'installe une anurie définitive. Le lendemain, le malade délire, alors que la fièvre est à 38° ; il s'installe alors une dyspnée angoissante, avec pâleur intense de la face, succédant à une cyanose profonde, presque noire. Le soir, survient une nouvelle crise d'étouffement avec cyanose marquée, se terminant rapidement par la mort.

Le traitement avait consisté en pénicilline:

quatre millions d'unités, auréomycine, et tonicardiaques.

Se reportant aux quelques cas analogues publiés dans la littérature médicale étrangère, et confrontant les signes décrits aux symptômes par eux observés, BAUER et Le SCAO schématisent comme suit la symptomatologie de l'intoxication aiguë par les vapeurs de cadmium, plus précisément par les vapeurs d'oxyde de cadmium :

il faut d'abord distinguer une phase initiale, qui peut présenter trois aspects différents :

- dans certains cas, le malade accuse immédiatement après l'inhalation des vapeurs toxiques une sensation de malaise, de constriction thoracique, avec bientôt des vomissements et des vertiges. Puis il semble que ces signes s'atténuent pendant une période de temps variant entre trois et vingt-quatre heures, pour réapparaître ensuite, cette fois beaucoup plus intenses ;

- dans d'autres cas, on n'observe aucune manifestation immédiate, et il faut compter avec une période de latence jusqu'à ce qu'apparaissent les signes d'intoxication ;

- dans d'autres cas encore, on voit survenir les symptômes peu de temps après l'exposition aux vapeurs de cadmium, il n'y a pas, cette fois, de période de latence, et les manifestations vont aller en s'accentuant, d'une seule tenue.

L'intoxication connaît dans la plupart des cas un début d'allure pseudo-grippale, caractérisé par :

- des céphalées rebelles,
- une sécheresse de la bouche,
- une sensation d'irritation au niveau de la

gorge,
- des douleurs rétrosternales,
- de la toux,
- parfois des frissons, contrastant avec une température demeurée normale, ou, au plus, subfébrile.

On trouve souvent d'autres phénomènes, tels que de la dyspnée, des nausées et des vomissements.

A la période d'état de l'intoxication, lorsque celle-ci s'est produite à la suite de l'inhalation de vapeurs de cadmium, on verra prédominer les manifestations d'ordre pulmonaires. Ce sera alors une toux quinteuse qui dominera, avec des expectorations qui seront souvent hémoptoïques. A l'auscultation, les signes seront variables. Ils vont en effet, de la bronchite diffuse aux foyers de bronchopneumonie, et à l'oedème aigu du poumon, qui survient le plus souvent entre le deuxième ou le cinquième jour qui suivent le début clinique. La température, anormalement basse, contraste avec les signes pulmonaires constatés.

Ce sont les formes graves qui vont comporter l'oedème pulmonaire, avec une sensation d'étouffement, de mort imminente. Dans de tels cas, la cyanose est très importante, le pouls est rapide, filant. Alors que dans les cas classiques on constate une expectoration abondante, constituée par un liquide aéré, mousseux, légèrement rosé, ici c'est le plus souvent quelques crachats hémoptoïques qui sont observés. L'état général est profondément altéré, et il n'est pas rare de voir apparaître le délire.

Les troubles digestifs sont assez discrets dans les intoxications aiguës par inhalation ;

on trouvera une anorexie rebelle, des nausées, des vomissements, de la diarrhée. Lorsque l'intoxication a eu lieu par voie digestive, les manifestations seront beaucoup plus intenses à ce niveau.

Toujours dans les formes aiguës par inhalation, l'oedème pulmonaire aigu peut aboutir à la mort entre le cinquième et le dixième jour. Toutefois, il existe des cas heureux dans lesquels l'oedème a pu disparaître spontanément. La convalescence sera longue, même dans cette éventualité favorable. Elle aboutit cependant à la guérison totale sans séquelles. Il faut cependant signaler que quelques auteurs ont constaté des lésions pulmonaires, rénales, ou hépatiques persistantes. BAUER a collationné dans la littérature 77 observations d'intoxication cadmique aiguë : une évolution mortelle a eu lieu dans 13 cas, ce qui correspond à une mortalité de 17 pour 100. La gravité du pronostic semble dépendre de divers facteurs, dont les principaux sont certainement :

- la durée d'exposition aux vapeurs toxiques,
- la concentration du toxique dans les vapeurs inhalées,
- l'état, chez le sujet accidenté, de son système cardiovasculaire, de ses voies respiratoires.

Citons, pour exemple, le cas mortel rapporté par L. MARICQ, J. NAETS, H. BASTENIER et R. PARMENTIER : il s'agissait d'un travailleur employé en fonderie de métaux depuis quarante et un ans. Il présente une pneumonie lobaire avec des signes importants d'irritation gastro-intestinale. La mort survient très rapidement. Un examen anatomopathologique a permis de constater l'existence de signes d'hépatisation, un épaississement marqué

des parois alvéolaires. L'examen toxicologique devait révéler la présence de 17,7 mg de cadmium dans le poumon atteint. Or ce métal a pu être mis en évidence dans les alliages qu'utilisait cet ouvrier. Malgré la survenue brusque des signes pulmonaires, malgré leur évolution foudroyante, la notion d'un travail toxique prolongé pendant 41 ans rend difficile le classement de ce cas parmi les formes aiguës de l'intoxication cadmique. Pourtant cliniquement c'est bien d'une expression aiguë qu'il semblait s'agir.

o

B - Intoxications chroniques

Il s'agit ici d'intoxications cadmiques réalisées par voie aérienne, par inhalation de vapeurs chargées du métal. Mais les quantités inhalées au cours du travail quotidien sont évidemment faibles, et bien inférieures à celles qui sont susceptibles de déclencher des accidents toxiques aigus.

Les descriptions classiques de l'intoxication cadmique chronique font état, comme premier signe, de l'apparition de la "dent jaune cadmique". Cette coloration est due à une pigmentation jaune de l'émail dentaire, avec un début au niveau du collet des dents. Puis cette teinte peut s'étendre sur la moitié de la hauteur de la dent, ou parfois davantage, sans toutefois atteindre le bord libre ni gagner et altérer la gencive. Ce sont surtout les dents antérieures qui seront atteintes par cette coloration.

Le délai d'apparition de la dent jaune est variable ; cependant, en moyenne il est estimé au minimum à quelques semaines. La colo-

ration est durable, et elle peut persister quelque temps après que le malade ait cessé tout contact avec le toxique.

La "dent jaune cadmique" est cependant loin d'être constante. Son apparition, les délais selon lesquels elle se produit, dépendent de divers facteurs locaux. En effet, GERVAIS et DELPECH ont récemment indiqué que sur dix ouvriers occupés depuis plus de quatre années à la production du cadmium par voie thermique, placés tous les dix dans des conditions identiques et d'exposition, et d'aération, trois seulement ont présenté un liseré dentaire très net ; dans trois autres cas, il existait un liseré discret. Chez les quatre autres travailleurs, il n'y avait aucune coloration dentaire.

E.W. BAADER, étudiant l'intoxication cadmique chronique insiste sur un signe caractéristique, apparu seulement après des années de travail exposant, et qui consiste en la formation d'un liseré jaune de cadmium au niveau du collet de la dent ; coloration surtout prononcée au niveau des incisives centrales et latérales, mais qui peut aussi parfois être constatée au niveau des molaires. Ce liséré de cadmium forme un anneau autour du collet de la dent. HOLSTEIN a récemment trouvé ce liseré au niveau de dents artificielles d'un travailleur : ce qui montre qu'il s'agit d'un dépôt d'origine exogène, et non pas d'un mode d'élimination du métal ingéré ou inhalé. Il s'agit vraisemblablement d'un composé soufré de cadmium, provenant de la réaction du cadmium avec le sulfocyanate de la salive.

VALETAS a signalé un liseré dentaire de cadmium apparu après un travail exposant de deux à quatre mois de durée seulement. Le liseré,

comme parfois les troubles olfactifs également constatés chez les ouvriers exposés, peut disparaître sans laisser de traces en deux à six mois. Comme cette coloration jaune des dents n'a été trouvée dans aucune autre forme d'intoxication, on peut la considérer comme absolument pathognomonique de l'intoxication cadmique.

L'intoxication cadmique chronique comporte des signes généraux. Selon les descriptions classiques, on constate que l'état général est atteint, et qu'apparaissent :

un certain degré d'amaigrissement,
un état d'asthénie intense,
un état d'anémie légère.

Les voies respiratoires participent au syndrome, sous la forme d'une irritation bronchique chronique, et de scléro-emphysème pulmonaire.

Les manifestations digestives sont habituelles et prennent un aspect banal.

Enfin, la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître la fréquence des troubles rénaux et de l'albuminurie. Cette notion du retentissement de l'intoxication cadmique sur la fonction rénale mérite qu'on s'y arrête. Car on comprend combien il est difficile d'attribuer à une intoxication chronique, survenant parfois chez des adultes ayant dépassé la cinquantaine, des manifestations d'insuffisance rénale, d'hypertension artérielle, si fréquentes à cet âge, sans exposition toxique. C'est pourquoi nous pensons que les travaux de H.A. SCHROEDER méritent notre attention.

Nous avons déjà signalé plus haut que pour

certains auteurs, dans le métabolisme du cadmium on ne trouvait pas le phénomène de "turn over" par lequel les quantités qui pénètrent dans l'organisme sont éliminées, sous une forme directe ou en liaison chimique, de sorte qu'il n'y a pas accumulation. Si ce phénomène n'existe pas, les quantités de sels de cadmium, certes faibles, mais non négligeables, absorbées au cours d'une vie, doivent s'accumuler dans des proportions qui varient :

d'une part, avec les quantités reçues, c'est-à-dire le milieu géographique et professionnel dans lequel le sujet considéré a vécu ;

d'autre part, avec l'état des émonctoires de ce sujet, et en particulier, de son appareil excréteur rénal.

Rappelons-nous que dans l'intoxication cadmique, un syndrome hépatorénal est possible, traduisant précisément l'accumulation du toxique au niveau du foie et du rein, avec insuffisance ou absence d'élimination.

H.A. SCHROEDER part du principe général selon lequel un métal s'accumulant dans un organe à fonction métabolique va avec l'âge pouvoir favoriser l'apparition d'un trouble fonctionnel relevant précisément de la gériatrie. On peut ainsi admettre que les affections dites d'usure, survenant avec l'âge, dépendent d'une part d'un affaiblissement des fonctions organiques, d'autre part d'un "encrassement" des appareils et organes par des substances non métabolisantes et qui s'accumulent à la longue.

Selon TIPTON (1960), selon SCHROEDER (1961, 1964) le cadmium s'accumule dans le rein au fur et à mesure que le sujet vieillit, mais avec de larges différences de concentration

selon les régions où a habité ce sujet (PERRY). Expérimentalement, SCHROEDER a montré en 1962 que de petites doses de cadmium administrées dans l'eau ingérée par de jeunes Rats femelles peuvent provoquer de l'hypertension. 70 pour 100 environ des Rats des deux sexes ont présenté une élévation de la pression artérielle vers le trentième mois de leur vie, avec des concentrations rénales inférieures à celles trouvées chez l'homme. PERRY et SCHROEDER ont montré en 1955 que les malades hypertendus éliminaient dans les urines des taux beaucoup plus élevés que ceux observés chez les sujets normotendus. Aussi, on a pensé que le cadmium du rein humain pouvait avoir un intérêt particulier selon que le sujet est normotendu ou hypertendu. D'où une nouvelle et tout récente étude de SCHROEDER (1964) essayant d'établir des rapports entre la teneur du rein en cadmium et l'état de la pression artérielle. TIPTON a précisé la teneur en oligo-éléments dans les tissus humains provenant de plus de 400 autopsies faites aux Etats-Unis et dans d'autres pays. Les cas ont été groupés selon la cause de la mort : hypertension artérielle, accidents, maladies cardiaques artérioscléreuses, autres affections cardiovasculaires, affections néoplasiques malignes, infections chroniques.

Dans le groupe des maladies hypertensives, les auteurs ont fait figurer les hémorragies cérébrales, les cardiopathies hypertensives. Des calculs ont permis d'établir statistiquement les valeurs moyennes des concentrations rénales de cadmium et de zinc.

Cette étude a d'abord montré l'absence de différences notables entre les diverses catégories de maladies, hypertensives ou non, en

ce qui concerne les concentrations rénales moyennes des oligo-éléments considérés, cadmium et zinc.

Par contre, des différences extrêmement importantes sont apparues dans les rapports cadmium/zinc selon qu'il s'agissait de sujets hypertendus ou de sujets normotendus ; chez les premiers, les valeurs de ces rapports cadmium/zinc ont été massivement plus élevées que lorsque la tension artérielle avait été normale au cours de la vie.

La comparaison a également porté sur les origines des sujets étudiés, sur les régions géographiques où ils avaient vécu, et qui conditionnent l'apport exogène en oligo-éléments. Ici, il n'a pu être constaté de différences sensibles dans les taux de cadmium et de zinc. On arrive donc à la conclusion que ce qui conditionne les différences observées, dans le sens d'une rétention accrue en oligo-éléments, c'est avant tout une perturbation de la fonction rénale, lésion que SCHROEDER considère comme de nature biochimique et comme contribuant à l'apparition de l'hypertension artérielle chez les sujets présentant une anomalie du rapport cadmium/zinc. Cela surtout parce que, selon les travaux de COTZIAS, BORG et SELLECK (1961) qui ont établi l'absence virtuelle de turn-over dans le métabolisme du cadmium, à l'aide de recherches sur la Souris avec un cadmium marqué Cd 109, le cadmium a été considéré comme un antimétabolite du zinc.

Pour revenir à la clinique et aux manifestations rénales de l'intoxication cadmique chronique, indiquons que selon les observations de J. GERVAIS et P. DELPECH, l'état général avait été peu touché, les malades conti-

nuant à pouvoir travailler bien qu'ayant atteint ou dépassé l'âge de 50 ans. Un cas d'anémie hypochrome modérée et intermittente a dû être attribué à l'existence d'un ulcère de l'estomac et à un saturnisme chronique associé. Dans l'ensemble, les signes pulmonaires n'ont pas été plus fréquents ni plus importants que chez des individus de même groupe d'âge non exposés au cadmium. Et surtout, GERVAIS et DELPECH ont constaté l'absence de manifestations rénales chez les ouvriers occupés à l'extraction thermique du cadmium. Mais ces travailleurs n'étaient exposés que depuis cinq années seulement, et des mesures de protection très strictes - et sans doute très efficaces - avaient été mises en oeuvre.

Par contre, cinq sujets anciens soudeurs au cadmium présentaient des complications rénales, sous la forme d'albuminurie, et aussi de troubles fonctionnels du rein. Mais la responsabilité du cadmium peut ici être mise en doute, puisque ces ouvriers étaient également soumis à une intoxication par le plomb. Ces lésions rénales étaient-elles, alors, cadmiques, ou saturnines ?

Pour J. GERVAIS et P. DELPECH, il est possible de distinguer, cliniquement, la nature étiologique des néphrites toxiques professionnelles :

les néphrites saturnines pures sont azotémiques nettement, et albuminuriques discrètement ;
les néphrites cadmiques, elles, seraient plutôt albuminuriques, et relativement peu azotémiques.

o

Lésions osseuses de l'intoxication chronique au cadmium

Les classiques considèrent que l'intoxication cadmique chronique peut provoquer des lésions spéciales du squelette, à condition, toutefois, que l'exposition ait été suffisamment prolongée. C'est à quoi aboutissent également les observations de J. GERVAIS et P. DELPECH, puisque les malades étudiés avaient été exposés au cadmium pendant au moins dix années, et pour certains, pendant plus de vingt années. Mais ces auteurs insistent sur le fait que l'apparition des lésions osseuses est toujours très tardive, et peut d'ailleurs se situer longtemps après la cessation de l'exposition toxique.

C'est ainsi que dans certains cas observés, les premiers signes osseux ont été notés seulement une douzaine d'années après la cessation du travail utilisant le cadmium. Il est donc nécessaire, lorsqu'un ouvrier présente une ostéose que l'on peut rattacher à une intoxication cadmique chronique, de remonter loin dans les anamnétiques, afin de rechercher d'anciens risques toxiques professionnels.

Dans les descriptions classiques, une large place est faite à la douleur provoquée par l'ostéose cadmique. Mais une observation clinique attentive permet de réviser cette notion. Il existe en effet des cas dans lesquels l'atteinte du squelette est une découverte radiologique, faite lors d'un examen systématique. Les lésions n'ont pas attiré l'attention du malade, alors que leur aspect radiologique prouve bien leur ancienneté et leur consolidation. Il faut donc admettre une notion nouvelle ; celle des formes infra-cliniques de l'ostéose cadmique.

Quant à la situation topographique des lésions, elle semble très variable. GERVAIS et DELPECH ont en effet trouvé :

sur les huit ouvriers porteurs d'atteintes osseuses, une localisation costale dans tous les cas, alors que classiquement cette atteinte est rare ;
deux localisations craniennes ;
deux atteintes de l'omoplate ;
une lésion du cubitus ;
une lésion du calcaneum;
une lésion du rachis ;
une lésion du bassin.

Alors, nous l'avons dit, que les atteintes costales sont classiquement considérées comme accessoires, dans la série observée par GERVAIS & DELPECH, on a constaté à ce niveau des traits de fracture larges, nets, visibles même à l'intérieur de cals volumineux bordés par une zone de condensation osseuse. Sur certains clichés également, on a pu observer des images d'érosion , qui pourraient peut être correspondre au stade initial de l'atteinte de l'os par le toxique.

Le crâne a pu également montrer des aspects correspondant à des zones de déminéralisation diffuse. Dans un cas de GERVAIS & DELPECH, il existait, toujours au niveau du crâne, un trait de fracture.

Traits de fracture encore au niveau de l'omoplate, au niveau du bassin, ces traits fracturaires étant, là encore bordés d'une zone d'hypercondensation osseuse.

Comment peut-on expliquer la pathogénie de l'ostéose cadmique ? Jusqu'ici, rien ne vient jeter la lumière sur cette curieuse manifestation de l'exposition au toxique. Un seul fait,

négatif d'ailleurs, semble établi : l'absence d'une carence alimentaire associée, hypothèse parfois avancée, mais que rien ne vient démontrer dans les observations cliniques soigneusement établies.

En somme, en ce qui concerne les lésions osseuses de l'intoxication cadmique chronique, on peut résumer comme suit les notions positives, et les problèmes qui persistent :

- tout d'abord, les lésions apparaissent très tardivement, après une exposition d'au moins quinze années , de 10 à 20 ans pour les dates extrêmes. De toute façon, les images radiologiques ne sont vues que très longtemps après le contact toxique prolongé. Ce sont les ouvriers occupés aux soudures avec l'alliage plomb-cadmium qui semblent surtout avoir été atteints sur le plan osseux ;

- ensuite, il faut insister sur la pauvreté, voire l'absence, des signes cliniques, et si les descriptions classiques signalent l'asthénie, la douleur osseuse, celles-ci peuvent parfaitement manquer malgré des lésions osseuses radiologiquement importantes; celles-ci en effet, se traduisent par des fractures multiples ;

- les lésions osseuses intéressent tout particulièrement les côtes, cette localisation a pu être constante dans un groupe de malades examinés ; les autres localisations semblent accessoires. Ces fractures spontanées consolident très bien, ce qui les distinguera aisément d'un syndrome de Looser-Milkmann;

- quant à la pathogénie de l'ostéose cadmique, elle demeure obscure ;

- sur le plan médico-légal enfin, il faut redire que l'intoxication cadmique, maladie professionnelle dans la plupart des pays européens, reste à reconnaître en France.

-:-

- IV -
TRAITEMENT
-:-

Avant d'envisager le traitement d'une intoxication cadmique, il faut évidemment en faire le diagnostic.

Celui-ci portera avant tout sur les conditions de travail, sur l'exposition au toxique, la teneur en cadmium de l'air des ateliers ; diagnostic étiologique rendu difficile par le fait que très souvent plusieurs métaux toxiques sont travaillés simultanément, cadmium et plomb en particulier. C'est ainsi que BONNELL a rapporté cinq cas d'intoxication chronique par le cadmium avec emphysème pulmonaire : celui-ci peut être distingué de l'emphysème hypertrophique chronique, séquelle ou complication de bronchite, ou d'asthme. Avec aussi une protéinurie spécifique, différente de celle de la glomérulonéphrite, des syndromes cardiorénaux, ou de l'albuminurie de Bence-Jones. Quant à l'excrétion urinaire de cadmium, elle est inconstante.

L'action du chélateur EDTA calcique de sodium a été étudiée expérimentalement d'abord, cliniquement ensuite. Dès 1955, U. SCUDIER a effectué des recherches sur 24 Lapins chez lesquels la toxicité du cadmium a été étudiée par voie intra-veineuse. Puis, dans une deuxième série d'animaux, cette fois 15 Lapins,

SCUDIER a établi que les combinaisons du cadmium avec l'acide éthylène-diamino-tétracétique étaient beaucoup moins toxiques. L'administration simultanée du cadmium et de Ca E.D.T.A. Na_2 chez douze animaux a montré qu'en utilisant des doses suffisantes de chélateur, une action antidote était obtenue avec certitude.

Dans une dernière série d'expériences enfin, SCUDIER a utilisé 51 Lapins et a pu montrer que l'injection intra-veineuse de Ca E.D.T.A Na_2 pratiquée de dix à douze minutes après l'administration du cadmium se révélait encore capable d'assurer la survie de l'animal, en amenant une régression progressive des symptômes, et en évitant les altérations organiques particulières à l'intoxication cadmique.

D'autres essais expérimentaux ont été pratiqués par LARS FRIBERG, et consacrés à l'action de l'éthylène diamino-tétra-acétate de calcium dans l'intoxication par le cadmium. En même temps, FRIBERG a pu préciser l'excrétion, la répartition et la toxicité du cadmium chez l'animal :

L'E.D.T.A. de calcium utilisé a été le MOSATIL, de Bayer, en solution à 120 mg par centimètre cube. La solution a été injectée par voie intra-veineuse :

à des Lapins
à des Rats

ces animaux ayant été soumis à une intoxication aiguë, par l'injection sous-cutanée de sulfate de cadmium à 0,3 pour 100. L'E.D.T.A. a augmenté de cinquante fois la quantité de cadmium urinaire par rapport aux animaux té-

moins n'ayant reçu que le toxique, sans chélateur.

L'injection intra-veineuse quotidienne d'E.D.T.A. pendant une semaine à des Lapins ayant reçu du cadmium pendant trois semaines, un intervalle de onze jours ayant été respecté entre la dernière injection de cadmium, et le début du traitement chélateur, a augmenté l'élimination urinaire du métal dans une proportion allant de 5 à 25 fois.

En utilisant du cadmium radio-actif marqué, 115 Cd FRIBERG a pu établir que le toxique s'accumulait dans le foie dans des proportions moindres, dans le rein dans des proportions augmentées, sous l'effet de l'EDTA. Cependant dans l'intoxication cadmique aiguë le chélateur est indiqué alors qu'il est, dans l'intoxication cadmique chronique, sans action, et même contre-indiqué, à cause de son action néfaste sur le rein. C'est d'ailleurs ce qui a également lieu dans l'intoxication mercurielle, dans laquelle les lésions rénales contre-indiquent l'utilisation de l'E.D.T.A.

Partant des données recueillies expérimentalement par FRIBERG, L.H. COTTER a entrepris de traiter trois cas humains d'intoxication cadmique par l'Edathamil de calcium disodique. Un premier cas concerne un chimiste de 35 ans travaillant depuis trois mois avec une très fine poudre de cadmium. Après un mois d'exposition au toxique, est apparue une toux opiniâtre suivie, deux semaines plus tard, de troubles digestifs, d'un ictère modéré, d'un état d'irritabilité mentale marquée. L'examen clinique montre un malade pâle, légèrement ictérique, avec tachypnée, congestion des muqueuses rhino-pharyngées, toux incessante, râles crépitants nombreux aux deux bases, anémie

modérée ; enfin, albuminurie à +2 avec de nombreuses hématies.

On institue alors un traitement consistant en Versenate calcique disodique (Edathamil calcique disodique) en pillules à la dose de 0,50 g toutes les deux heures pendant la période diurne, pendant une semaine. Trois semaines plus tard, un nouvel examen montre la disparition des différents symptômes ; le malade dit s'être amélioré 24 heures après le début du traitement. La formule sanguine, les urines, étaient normales. On fit porter au chimiste un masque approprié pour lui permettre de reprendre son travail.

Une seconde observation de COTTER concerne un ouvrier de 44 ans exposé aux vapeurs de métal depuis six mois. Un médecin avait porté le diagnostic de saturnisme. Des examens complémentaires avaient montré l'existence d'un diabète non équilibré, d'un état d'irritabilité mentale violente, et dans les anamnétiques, un R.A.A. cinq ans plus tôt. On a trouvé en outre une glycosurie à +4 avec trace d'albumine. Le traitement institué a comporté de l'insuline et 0,50 g d'Edathamil calcique disodique par voie buccale, toutes les deux heures pendant la période diurne. Deux semaines plus tard, le diabète était équilibré et la glycosurie avait disparu. Le malade se déclara très amélioré physiquement et psychiquement.

Une troisième observation de COTTER concerne un homme de 48 ans utilisant du sulfure de cadmium depuis de nombreuses années. Deux semaines auparavant, il avait été consulter son médecin pour une toux rebelle ; des injections de pénicilline furent sans effet. A l'hospitalisation, l'examen clinique a mon-

tré une angine rouge, un ictère modéré, de nombreux râles sur les deux bases pulmonaires, des modifications des images radiologiques correspondant à des foyers de broncho-pneumonie. Des examens complémentaires ont montré un certain degré d'anémie, une albuminurie à +4 avec de nombreux cylindres hyalins. Le traitement consiste alors en EDTA clacique disodique à la dose de 0,50 g toutes les deux heures par voie buccale pendant la période diurne, et pendant une semaine. Le traitement est alors interrompu pendant huit jours. A ce moment, la toux avait cessé, et les râles avaient disparu. L'ictère s'était estompé. L'anémie s'était quelque peu réparée et l'analyse d'urine donna des résultats normaux. Complètement guéri, le malade put reprendre son travail.

Il faut noter ici que dans les deux premiers cas de COTTER, des troubles mentaux accentués ont marqué l'intoxication cadmique ; dans deux cas, le tableau a été dominé par la sympatomatologie respiratoire, par des troubles hépatiques et par une anémie modérée. Dans tous ces cas, on a trouvé la notion d'une exposition certaine au cadmium, le métal ayant été retrouvé dans le sang ; enfin, chaque fois le traitement par chélateur a été immédiatement efficace, avec élimination complète du toxique et sensation générale de bien-être.

Le mécanisme d'action du traitement réside en un remplacement de l'ion calcium dans le chélateur, par un ion cadmium et ainsi, en une élimination par le rein, du chélateur sous une forme non irritante pour cet organe. La voie buccale se montre efficace, et aucune action secondaire n'a été notée au cours du traitement.

Une détermination chimique de la quantité de cadmium présente dans le sang et l'urine doit être faite chez chaque malade une semaine après

la fin du traitement ; puis le chélateur sera à nouveau donné pendant une semaine, cette méthode étant répétée jusqu'à ce que les examens montrent la disparition du cadmium. CHURCH a décrit une méthode colorimétrique mixte pour la détermination du cadmium. On a parfois proposé l'emploi du 2,3-dimercaptopropanol, ou Dimercaprol, mais il semble dangereux ; le médicament est toxique par lui-même, et provoque des douleurs. On a même cité des accidents mortels après son emploi.

-:-

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - Le cadmium est très fréquemment utilisé en métallurgie, et l'on pouvait s'attendre à ce qu'il soit à l'origine d'intoxications professionnelles. Cependant en France, des accidents cadmiques sont assez rarement signalés, soit qu'on utilise moins le métal qu'à l'étranger, soit que les moyens de protection soient bien efficaces, soit encore que l'attention n'ait pas été attirée sur une grande échelle sur les manifestations de cette intoxication professionnelle.

II - Ce sont surtout les vapeurs chargées de cadmium qui sont susceptibles de faire pénétrer le métal dans l'organisme ; mais à cette voie aérienne il faut également ajouter la voie digestive, plus rarement observée, et responsable alors d'intoxications aiguës, qui peuvent être collectives.

III - Les intoxications cadmiques aiguës proviennent le plus souvent de l'inhalation de vapeurs très toxiques, l'exposition ayant été prolongée dans de mauvaises conditions de ventilation. On se trouve alors devant une pneumopathie aiguë qui dans quelques cas a pu connaître une évolution rapidement mortelle.

IV - Les intoxications cadmiques chroniques dues à l'inhalation pendant de longues an-

nées, de vapeurs modérément toxiques, vont donner lieu :

- à l'apparition d'une coloration jaune au niveau des collets des dents, surtout antérieures : c'est la "dent cadmique" ;

- à la survenue de signes généraux, à type d'asthénie, d'anémie, parfois d'agitation psychique ;

- à la constitution de signes pulmonaires, toux, expectoration, râles, constitution d'un emphysème ;

- à une atteinte rénale (caractérisée par une protéinurie spécifique de poids moléculaire de 20.000 - 30.000, différente de celle de la glomérulonéphrite des syndromes cardio-rénaux ou albuminurie de Bence-Jones;

- à des lésions osseuses enfin, susceptibles d'intéresser la plupart des os longs, et même le crâne ; lésions pouvant demeurer latentes, et être découvertes à l'examen radiographique systématique sous la forme de fractures spontanées se réparant d'elles-mêmes.

V - Outre la protection du travailleur, l'aménagement de l'outillage, des dosages de l'atmosphère dans les lieux industriels où le cadmium est utilisé, des examens périodiques des ouvriers exposés - en sachant que les lésions ne surviennent que très longtemps après le début du contact toxique - il faut savoir diagnostiquer cette maladie professionnelle, reconnue jusqu'ici à l'étranger seulement, et la rapporter à son étiologie véritable : ce qui peut être difficile, des alliages du cadmium étant souvent utilisés, en particulier zinc ou plomb.

VI - Le traitement sera d'abord symptomatique; ensuite, on cherchera à débarrasser l'organisme du métal qui s'y est accumulé, en recourant à un chélateur dont l'effet est généralement extrêmement rapide.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : M. GAULTIER

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BAADER E.W.
Chronic cadmium poisoning.
Industr. Med. Surg. sept. 1952.

BAUER, Le SCAO
Un cas mortel d'intoxication aiguë par le cadmium.
Archives des maladies professionnelles. janv.fév. 1956, XVII, pages 93-94.

BONNELL J.A.
Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium Alloys.
Brit. Journ. Industr. Med. juil. 1955, XII, pages 181-195.

CAUJOLLE F., PHAM HUU CHANH
Recherches expérimentales sur les effets des aérosols de cadmium et sur les moyens de protection contre leur agressivité pour le poumon isolé de Cobaye.
Soc. Méd. Travail Région Toulousaine, 20 avril 1963.

CAUJOLLE F., PHAM HUU CHANH
Intoxications aiguës expérimentales par le cadmium.
Soc. Méd. Travail Région Toulousaine, 20 avril 1963.

COTTER L.H., COTTER B.H.
Cadmium poisoning.
Arch. Industr. Hyg. mai 1951, III, p. 495-504.

COTTER L.H.
Treatment of cadmium poisoning with Edathamil calcium disodium.
Journ. Am. Med. Assoc. 15 fév. 1958, CLXVI, pages 735-736.

COTZIAS G.C., BORG D.C., SELLECK B.
Virtual absence of Turnover in cadmium metabolism Cd 109 studies in Mouse.
Am. Journ. Physiol. 1961, CCI, page 927.

FRIBERG L.
Edathamil calcium-disodium in cadmium poisoning. A study of the excretion, distribution and toxicity of cadmium in animals.
Arch. Industr. Health janv. 1956, XIII, p.18-23.

GERVAIS J., DELPECH P.
L'intoxication par le cadmium.
Arch. Mal. Prof. 1963, XXIV, pages 803-816.

GERVAIS J., DELPECH P.
Les lésions osseuses de l'intoxication par le cadmium.
Soc. Méd. Travail Région Toulousaine 20 avril 1963.

KAZANTZIS G.
Respiratory function in men casting cadmium alloys. Assessment of ventilatory function.
Brit. Journ.Industr. Med. janv. 1956, XIII, pages 30-36.

KING E.
Environmental study of casting copper-cadmium alloys.
Brit. Journ. Industr. med. juil. 1955, XII, pages 198-205.

LAMY P., HEULLY F., ANTHOINE D., THOMAS G.
Pneumopathies aiguës par vapeurs de cadmium.
Soc. Fr. Path. Resp. 9 déc. 1962.

MARICQ L., NAETS J., BASTENIER H., PARMENTIER R.
Sur un cas mortel de pneumonie chimique survenu chez un fondeur de métaux.
Arch. belges Méd. Soc. Hyg. Méd. Travail 1955, XIII, pages 271-280.

PERRY jr H.M. et collab.
Variation in concentration of cadmium in human kidneyas function of age and geographic origin.
Journ. Chron. Dis. 1961, XIV, page 259.

REME B., PERES J.
A propos d'une intoxication collective par un sel de cadmium.
Soc. Méd. Travail Région Toulousaine 14 mars 1959.

ROUQUES L.
L'intoxication par le cadmium.
Presse Méd. 11-18 juil. 1964, LXXII, page 2026.

SAINT BUXTON R. J.
Respiratory function in men casting cadmium alloys. II. Estimation of total lung volume. Its subdivisions and mixing coefficient.
Brit. Journ. Industr. janv. 1956, XIII, pages 36-40.

SCHROEDER H.A., VINTON W.H. jr
Hypertension induced in rats by small doses of cadmium.
Am. Journ. Physiol. 1962, CCII, page 515.

SCHROEDER H.A.
Renal cadmium and essentiel hypertension. Journ. Am. Med. Assoc. ler fév. 1964, CLXXXVII, page 358.

SCUDIER U.
Sull'azione antidotica del Ca EDTA Na_2 nell'intossicazione sperimentale da cadmio.
Med. Lav. 1955, XLVI, pages 559-564.

TARA S.
Atteinte pulmonaire par vapeur de cadmium.
Soc. Méd. Lég. Criminologie Fr.Lyon 18 oct. 1957.

HADENGUE A., ALBAHARY C., Le BRETON R.
Hématies ponctuées chez des ouvriers exposés au cuivre et au cadmium. Imprégnation saturnine méconnue.
Arch. Mal. Prof. 1956, XVII, pages 472-473.

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I - Introduction 19

II - Etiologie et mode de pénétration 25

III - Manifestations anatomocliniques 29
A. Intoxications aiguës 29
B. Intoxications chroniques 36

IV - Traitement 47

V - Conclusions 53

VI - Bibliographie 56

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-